

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

4



REC'D 07 DEC 1999	
WIPO	PCT

EP 99/8778

Bescheinigung

Die Bayer Aktiengesellschaft in Leverkusen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Semi-Hydrochlorid von 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]-nonan-8-yl)-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure"

am 25. November 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol C 07 D 471/04 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 20. September 1999
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

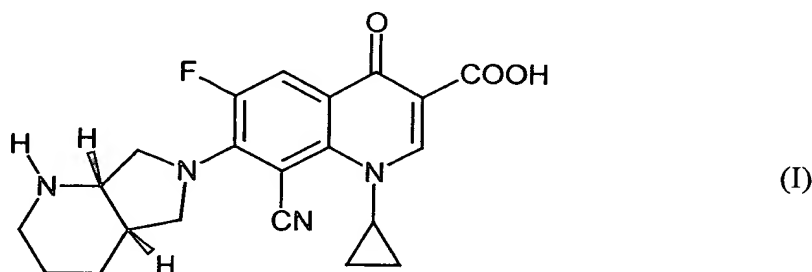
Im Auftrag

Aktenzeichen: 198 54 357.3

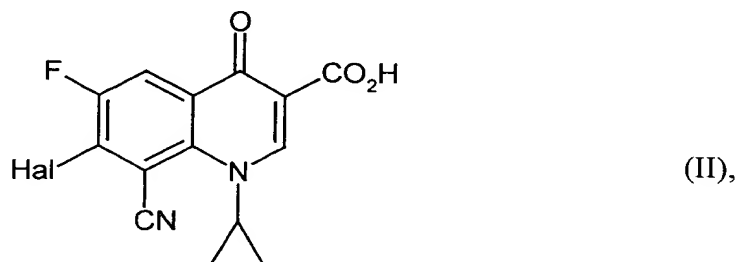
PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Semi-Hydrochlorid von 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]-nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Semi-Hydrochlorid von 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Verfahren zu seiner Herstellung sowie dieses enthaltende antibakterielle Mittel. 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure der Formel (I) soll im folgenden als CCDC bezeichnet werden.



- 15 CCDC ist bekannt aus DE-A 19 633 805 oder PCT Anm.-Nr. 97 903 260.4 Sie wird hergestellt durch Umsetzung von 7-Halogen-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure der Formel (II)

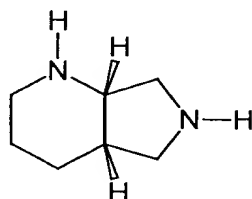


- 20 in welcher

Hal für Fluor oder bevorzugt für Chlor steht,

mit

- 5 (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan der Formel (III)



(III)

in Gegenwart einer Hilfsbase in einem geeigneten Lösungsmittel.

10

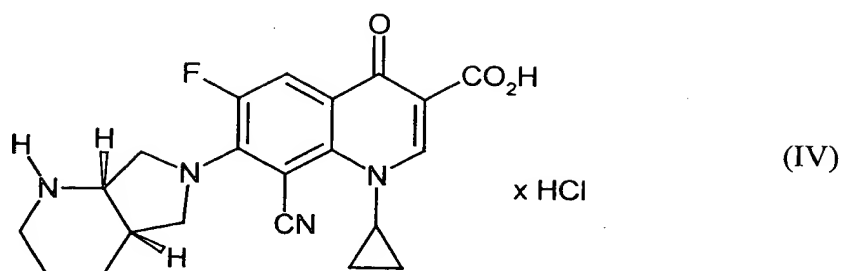
Mit CCDC der Formel (I) lassen sich bis zu 1,9 %ige (w/w) Lösungen in Wasser herstellen. Diese Löslichkeit ist für manche Anwendungen (Lösungen für Injektion oder orale Darreichungsformen) nicht ausreichend. Von vielen anderen Chinoloncarbonsäuren ist bekannt, daß sie in Form bestimmter Salze für Formulierungen eingesetzt werden. Als Salze kommen dabei einerseits Metallsalze der Chinoloncarbonsäure (z.B. Alkalicarboxylate) in Betracht, andererseits Säureadditionsprodukte (Protonierung basischer Zentren im Aminrest der substituierten Chinoloncarbonsäure).

15

Als solche Säureadditionsprodukte werden häufig zum Beispiel die Mesylate, Tosylate und Hydrochloride verwendet. Die Hydrochloride lassen sich besonders einfach herstellen, sind pharmazeutisch akzeptabel und besitzen deutlich bessere Löslichkeiten als die Neutralverbindungen.

20

Das CCDC-Hydrochlorid der Formel (IV)



ist bekannt aus WO 97/31001.

5 Es läßt sich charakterisieren durch sein Röntgen-Pulverdiffraktogramm, die Differentialthermoanalyse (DTA) und sein Infrarot-Spektrum (IR).

Das Röntgen-Pulverdiffraktogramm zeigt die in der Tabelle 1 angegebenen Reflexlagen (2 Theta) hoher und mittlerer Intensität (> 30 % relative Intensität).

10

Tabelle1: Pulver-Röntgendiffraktogramm von CCDC-Hydrochlorid der Formel (IV)

2 θ (2 Theta)
6,70
13,11
15,63
25,69
25,90

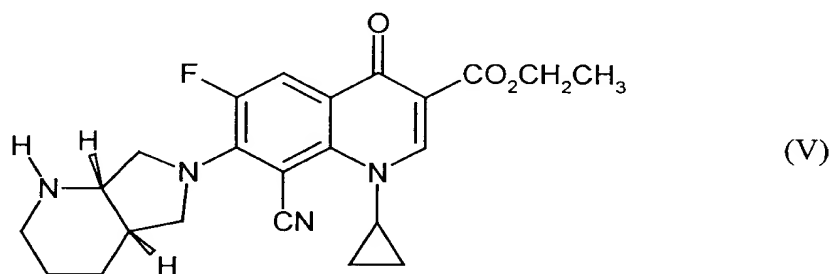
15 Das Pulver-Röntgendiffraktogramm von CCDC-Hydrochlorid der Formel (IV) ist auch in der Abbildung 1 wiedergegeben.

Der mit Hilfe der DTA bestimmte Schmelzpunkt des CCDC-Hydrochlorids der Formel (IV) beträgt 305°C bis 307°C (unter Zersetzung). Das Differentialthermogramm ist in der Abbildung 2 gezeigt.

20

Das IR-Spektrum von CCDC-Hydrochlorid der Formel (IV) ist in der Abb. 3 wiedergegeben.

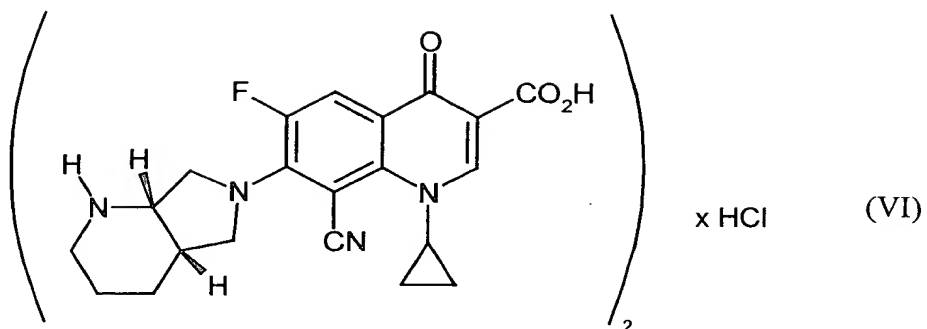
- 5 CCDC-Hydrochlorid der Formel (IV) kann nach im Prinzip bekannten Methoden hergestellt werden. So ist es z.B. möglich, eine Lösung von CCDC der Formel (I) in Wasser mit einem Moläquivalent HCl zu versetzen und die Lösung zur Trockene einzudampfen. Eine andere Methode besteht darin, 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbon-säure-ethylester der Formel (V)



- 15 in wäßriger Salzsäure zu verseifen und das ausgefallenen CCDC-Hydrochlorid der Formel (IV) zu isolieren.

Mit CCDC-Hydrochlorid der Formel (IV) läßt sich eine 2,8 %ige (w/w) Lösung in Wasser herstellen. Damit ist es zwar besser in Wasser löslich als CCDC der Formel (I), aber nicht in der für Formulierungen wünschenswerten Menge.

- 20 Erfindungsgemäß wurde gefunden, daß überraschenderweise das CCDC-Semi-hydrochlorid der Formel (VI)



5
besonders gut in Wasser löslich ist. Mit CCDC-Semihydrochlorid der Formel (VI) können 19 %ige (w/w) Lösungen in Wasser hergestellt werden.

Gegenstand der Erfindung ist daher kristallines CCDC-Semihydrochlorid der Formel (VI), das unter anderem dadurch gekennzeichnet ist, daß es ein Röntgen-Pulverdiffraktogramm mit den in der Tabelle 2 angegebene Reflexlagen hoher und mittlerer Intensität (> 30 % relative Intensität) aufweist.

10

Tabelle 2: Pulver-Röntgendiffraktogramm von CCDC-Semihydrochlorid der Formel (VI)

<u>2 θ (2 Theta)</u>
5,86
6,90
7,26
8,98
9,35
10,13
10,68
10,97
12,41
13,67
14,57
14,89
15,73
16,07
16,47
16,87
17,78
18,91
19,81
20,04
20,62
20,75
20,93
21,46
21,74
22,92
25,36
25,71
26,98
27,58
28,24
<u>30,61</u>

- 5 Das Pulver-Röntgendiffraktogramm des CCDC-Semihydrochlorids der Formel (VI) ist in der Abbildung 4 wiedergegeben.

Das erfindungsgemäße CCDC-Semihydrochlorid der Formel (VI) ist weiterhin dadurch gekennzeichnet, daß es einen durch Differentialthermoanalyse bestimmten Schmelzpunkt von 278°C bis 280°C hat. Das entsprechende Differentialthermogramm zeigt die Abbildung 5.

5

Das erfindungsgemäße CCDC-Semihydrochlorid der Formel (VI) ist weiterhin dadurch gekennzeichnet, daß es ein in KBr gemessenes Infrarotspektrum wie in Abbildung 6 gezeigt besitzt.

10

CCDC-Semihydrochlorid der Formel (VI) unbestimmter Kristallform kann nach im Prinzip bekannten Verfahren z.B. dadurch hergestellt werden, daß eine Lösung von CCDC der Formel (I) in Wasser mit einem halben Moläquivalent HCl versetzt wird und man die Lösung zur Trockene eindampft.

15

Ebenso ist es prinzipiell möglich, solche Mengen CCDC der Formel (I) und CCDC-Hydrochlorid der Formel (IV) im molaren Verhältnis eins zu eins in Wasser zu verühren, daß die Gesamtkonzentration kleiner 20 % bleibt. Die erhaltene Lösung kann anschließend zur Trockene eingedampft werden.

20

Zudem wurde erfindungsgemäß gefunden, daß überraschenderweise ein CCDC-Semihydrochlorid der Formel (VI), das durch das oben angegebene Pulver-Röntgendiffraktogramm und das oben angegebene Differentialthermodiagramm charakterisiert ist, direkt hergestellt werden kann.

25

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit weiterhin das CCDC-Semihydrochlorid der Formel (VI), das dadurch gekennzeichnet ist, daß man 7-Halogen-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolonecarbonsäure der Formel (II), in welcher Halogen für Fluor oder bevorzugt für Chlor steht, mit (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan der Formel (III) gegebenenfalls in Gegenwart einer Base

in einem der folgenden Verdünnungsmittel oder Verdünnungsmittelgemische umgesetzt:

5 a) aliphatische Alkohole mit mindestens vier Kohlenstoffatomen wie z.B. Butanol, Isobutanol, 2-Butanol, Tertiärbutanol, 1-Pentanol.

10 b) Gemisch von aliphatischen Alkoholen mit mindestens drei Kohlenstoffatomen wie z.B. Propanol, Isopropanol, Butanol, Isobutanol, 2-Butanol, Tertiärbutanol oder 1-Pentanol mit dem polar aprotischen Lösungsmittel N-Methyl-pyrrolidon.

c) Gemisch aus Propanol und N,N-Dimethylformamid,

oder

15

d) Gemisch von Ethanol mit N-Methyl-pyrrolidon mit einem Basenzusatz an tertiären Aminen wie z.B. Tripropylamin, Tributylamin, N-Ethyl-morpholin, N-Propylmorpholin und/oder N-Butylmorpholin.

20 Bei den bevorzugten Herstellungsverfahren mit einem Verdünnungsmittelgemisch nach b) oder c) beträgt das Mischungsverhältnis 1:1 bis 3:1 und in besonders bevorzugten Ausführungsformen 1:1 bis 2:1.

25 Geeignete Basen sind gemäß den Herstellungsverfahren mit den Verdünnungsmitteln und Verdünnungsmittelgemischen nach a) bis c) tertiäre Amine wie z.B. Triethylamin, Tripropylamin, Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), Tributylamin, N-Ethylmorpholin, N-Propylmorpholin und N-Butylmorpholin.

30 Bei den Herstellungsverfahren a) bis d) sind die Ausführungsformen bevorzugt, bei denen ein Überschuß an (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan der Formel (III) eingesetzt wird.

Bei den Herstellungsverfahren nach a) bis d) werden auf 1 Mol der Verbindung (II) vorzugsweise 1 bis 2 Mol Base, besonders bevorzugt 1,1 bis 1,5 Mol Base, eingesetzt.

5

Die Umsetzung bei den Herstellungsverfahren nach a) bis d) erfolgt bei Normaldruck oder bei erhöhtem Druck zwischen 1 bar und 100 bar, vorzugsweise zwischen 1 bar und 20 bar.

10

Die Umsetzung bei den Herstellungsverfahren nach a) bis d) erfolgt bei Temperaturen zwischen 0°C und 200°C, vorzugsweise zwischen 20°C und 150°C.

Auf 1 Mol der Verbindung (II) werden vorzugsweise 1 bis 2 Mol, besonders bevorzugt 1 bis 1,5 Mol, der Verbindung (III) eingesetzt.

15

CCDC-Semihydrochlorid der Formel (VI) fällt aus der Reaktionsmischung aus und kann abgesaugt werden. Der abgesaugte Feststoff kann gegebenenfalls durch Waschen mit dem in der Reaktion verwendeten Alkohol gereinigt werden.

20

Die Ausgangsprodukte der Formeln (II) und (III) zur Herstellung von CCDC sind bekannt (vgl. DE-A 19 633 805).

25

CCDC-Semihydrochlorid der Formel (VI) ist hervorragend gegen pathogene Bakterien auf dem Gebiet der Human- oder Tiermedizin wirksam. Sein breites Einsatzgebiet entspricht dem von CCDC.

30

Das Röntgen-Pulverdiffraktogramm zur Charakterisierung der Kristallmodifikationen des CCDC Hydrochlorids und CCDC Semihydrochlorids wurde mit einem Transmissions-Diffraktometer STADI-P mit ortsempfindlichem Detektor (PSD2) der Fa. Stoe erhalten.

Der Schmelzpunkt der Differentialthermoanalyse wurde mit dem Gerät DSC 820 der Fa. Mettler-Toledo erhalten. Dabei wurde die Probe in einem Aluminiumtiegel mit 20 K/min an der Luft aufgeheizt.

- 5 Das IR-Spektrum wurde mit dem Gerät FTS 60 A der Fa. Biorad in KBr erhalten.

Die folgenden Beispiele illustrieren die Erfindung ohne sie einzuschränken. Die in den folgenden Beispielen beschriebenen Verdünnungsmittel/Basensysteme sind besonders bevorzugt.

10



Vergleichsbeispiel

Herstellung von CCDC-Hydrochlorid der Formel (IV)

5 850 g 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-
1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-ethylester werden in einer Mischung aus
1600 ml Wasser und 800 ml 10 %iger Salzsäure vorgelegt. Man erwärmt das Reak-
tionsgemisch bis zum Sieden, wobei der Ester in Lösung geht und bald darauf das
Produkt auszufallen beginnt. Die Suspension wird für 3 Stunden zum Sieden erhitzt.
10 Dann läßt man auf etwa 50°C abkühlen und gibt 1500 ml Ethanol hinzu. Das
Reaktionsgemisch wird auf 0°C gekühlt und 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt.
Man saugt den Feststoff ab, wäscht ihn mit 1000 ml Ethanol nach und trocknet bei
60°C bis zur Gewichtskonstanz. Es werden 845,5 g beiger Feststoff erhalten.

15 Elementaranalyse (berechnete Werte für das Hydrochlorid $C_{21}H_{22}ClFN_4O_3$, Mole-
kulargewicht 432,89):
Kohlenstoff: gef. 58,2 % (ber. 58,27 %)
Wasserstoff: gef. 5,1 % (ber. 5,12 %)
Chlor: gef. 8,1 % (ber. 8,19 %).

20 Das Produkt zeigt das in der Abbildung 1 wiedergegebene Röntgen-Pulver-
diffraktogramm, das in der Abbildung 2 wiedergegebene Differentialthermodia-
gramm und das in der Abbildung 3 wiedergegebene IR-Spektrum.

25 Herstellung von CCDC-Semihydrochlorid der Formel (VI)

Beispiel 1

9,2 g 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbon-
säure werden in einer Mischung aus 30 ml Butanol, 18 ml N-Methyl-pyrrolidon und
30 4,85 g Hünig-Base vorgelegt. Man erhitzt zum Rückfluß und tropft dann 4,17 g

1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan zu. Nach Beendigung des Zutropfens rührt man noch 3 Stunden unter Rückfluß, läßt dann auf Raumtemperatur abkühlen, saugt den Feststoff ab, wäscht ihn mit insgesamt 20 ml Butanol und trocknet bei 60 bis 70°C im Vakuumtrockenschrank bis zur Gewichtskonstanz.

5

Man erhält 8,54 g beigen Feststoff, der das in der Abbildung 4 gezeigte Röntgen-Pulverdiffraktogramm und das in der Abbildung 5 gezeigte Differentialthermogramm aufweist.

10

Elementaranalyse (berechnete Werte für das CCDC-Semihydrochlorid $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, Molekulargewicht 414,658):
Chlor: gef. 4,2% (ber. 4,275%).

Beispiel 2

15

Eine Mischung aus 9,2 g 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarbonsäure, 60 ml Butanol und 4,85 g Hünig-Base wird zum Rückfluß erhitzt. Man tropft 4,17 g (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan zu und rührt dann 3 Stunden bei Rückfluß. Der Feststoff wird bei Raumtemperatur abgesaugt, mit insgesamt 20 ml Butanol gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 10,6 g beigen Feststoff, dessen Differentialthermodiagramm dem des CCDC-Semihydrochlorids der Formel (VI) entspricht.

20

Elementaranalyse (berechnete Werte für das CCDC-Semihydrochlorid $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, Molekulargewicht 414,658):

25

Kohlenstoff: gef. 60,55 % (ber. 60,83 %)

Wasserstoff: gef. 5,3 % (ber. 5,23 %)

Chlor: gef. 4,2 % (ber. 4,275 %)

Stickstoff: gef. 13,5 % (ber. 13,51 %)

30

Sauerstoff: gef. 11,7 % (ber. 11,58 %).

Beispiel 3

5 Eine Mischung aus 4,6 g 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 15 ml Propanol, 9 ml N-Methyl-pyrrolidon und 2,42 g Hünig-Base wird zum Rückfluß erhitzt. Man tropft 2,08 g (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo-[4.3.0]nonan zu und rührt dann 3 Stunden bei Rückfluß. Der Feststoff wird bei Raumtemperatur abgesaugt, mit insgesamt 10 ml Propanol gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 4,6 g beigen Feststoff dessen Differentialthermodiagramm dem des CCDC-Semihydrochlorids entspricht.

10

Elementaranalyse (berechnete Werte für das CCDC-Semihydrochlorid $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, Molekulargewicht 414,658):
Chlor: gef. 4,3 % (ber. 4,275 %).

15

Beispiel 4

20 Eine Mischung aus 4,6 g 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 15 ml Isopropanol, 9 ml N-Methyl-pyrrolidon und 2,42 g Hünig-Base wird zum Rückfluß erhitzt. Man tropft 2,08 g (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo-[4.3.0]nonan zu und rührt dann 3 Stunden bei Rückfluß. Der Feststoff wird bei Raumtemperatur abgesaugt, mit insgesamt 10 ml Isopropanol gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 5,3 g beigen Feststoff.

25 Elementaranalyse (berechnete Werte für das CCDC-Semihydrochlorid $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, Molekulargewicht 414,658):
Chlor: gef. 4,2 % (ber. 4,275 %).

Beispiel 5

30 Eine Mischung aus 4,6 g 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 15 ml 2-Butanol, 9 ml N-Methyl-pyrrolidin und 2,42 g Hünig-

Base wird zum Rückfluß erhitzt. Man tropft 2,08 g (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan zu und rührt dann 3 Stunden bei Rückfluß. Der Feststoff wird bei Raumtemperatur abgesaugt, mit insgesamt 10 ml 2-Butanol gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 5,48 g beigen Feststoff, dessen Differentialthermodiagramm dem des CCDC-Semihydrochlorids der Formel (VI) entspricht.

Elementaranalyse (berechnete Werte für das CCDC-Semihydrochlorid $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, Molekulargewicht 414,658):
Chlor: gef. 4,2 % (ber. 4,275 %).

Beispiel 6

Eine Mischung aus 4,6 g 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 15 ml Isobutanol, 9 ml N-Methyl-pyrrolidin und 2,42 g Hünig-Base wird zum Rückfluß erhitzt. Man tropft 2,08 g (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan zu und rührt dann 3 Stunden bei Rückfluß. Der Feststoff wird bei Raumtemperatur abgesaugt, mit insgesamt 10 ml Isobutanol gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 4,99 g beigen Feststoff, dessen Differentialthermodiagramm dem des CCDC-Semihydrochlorids der Formel (VI) entspricht.

Elementaranalyse (berechnete Werte für das CCDC-Semihydrochlorid $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, Molekulargewicht 414,658):
Chlor: gef. 4,2 % (ber. 4,275 %).

Beispiel 7

Eine Mischung aus 4,6 g 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 15 ml Tertiärbutanol, 9 ml N-Methyl-pyrrolidin und 2,42 g Hünig-Base wird zum Rückfluß erhitzt. Man tropft 2,08 g (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan zu und rührt dann 3 Stunden bei Rückfluß. Der Feststoff wird bei Raumtemperatur abgesaugt, mit insgesamt 10 ml erwärmten Tertiärbutanol ge-

waschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 5,38 g beigen Feststoff, dessen Differentialthermodiagramm dem des CCDC-Semihydrochlorids der Formel (VI) entspricht.

- 5 Elementaranalyse (berechnete Werte für das CCDC-Semihydrochlorid $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, Molekulargewicht 414,658):
Chlor: gef. 4,2 % (ber. 4,275 %).

Beispiel 8

10

Eine Mischung aus 4,6 g 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 15 ml 1-Pentanol, 9 ml N-Methyl-pyrrolidin und 2,42 g Hünig-Base wird zum Rückfluß erhitzt. Man tropft 2,08 g (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan zu und rührt dann 3 Stunden bei Rückfluß. Der Feststoff wird bei Raumtemperatur abgesaugt, mit insgesamt 10 ml 1-Pentanol gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 3,0 g beigen Feststoff, dessen Differentialthermodiagramm dem des CCDC-Semihydrochlorids der Formel (VI) entspricht.

15

- Elementaranalyse (berechnete Werte für das CCDC-Semihydrochlorid $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, Molekulargewicht 414,658):
Chlor: gef. 4,3 % (ber. 4,275 %).

20

Beispiel 9

25

Eine Mischung aus 4,6 g 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 15 ml Ethanol, 9 ml N-Methyl-pyrrolidin und 3,47 g Tributylamin wird zum Rückfluß erhitzt. Man tropft 2,08 g (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan zu und rührt dann 3 Stunden bei Rückfluß. Der Feststoff wird bei Raumtemperatur abgesaugt, mit insgesamt 10 ml Ethanol gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 5,0 g beigen Feststoff, dessen Differentialthermodiagramm dem des CCDC-Semihydrochlorids der Formel (VI) entspricht.

30

Elementaranalyse (berechnete Werte für das CCDC-Semihydrochlorid $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, Molekulargewicht 414,658):

Chlor: gef. 4,2 % (ber. 4,275 %).

5

Beispiel 10

Eine Mischung aus 4,6 g 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 15 ml Ethanol, 9 ml N-Methyl-pyrrolidin und 2,16 g N-Ethylmorpholin wird zum Rückfluß erhitzt. Man tropft 2,08 g (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan zu und rührt dann 3 Stunden bei Rückfluß. Der Feststoff wird bei Raumtemperatur abgesaugt, mit insgesamt 10 ml Ethanol gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 5,4 g beigen Feststoff.

15 Elementaranalyse (berechnete Werte für das CCDC-Semihydrochlorid $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, Molekulargewicht 414,658):
Chlor: gef. 4,3 % (ber. 4,275 %).

Beispiel 11

20 Eine Mischung aus 4,6 g 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 15 ml Propanol, 9 ml N,N-Dimethylformamid und 2,42 g Hünig-Base wird zum Rückfluß erhitzt. Man tropft 2,08 g (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan zu und rührt dann 3 Stunden bei Rückfluß. Der Feststoff wird bei
25 Raumtemperatur abgesaugt, mit insgesamt 10 ml Propanol gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 4,4 g beigen Feststoff.

Elementaranalyse (berechnete Werte für das CCDC-Semihydrochlorid $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, Molekulargewicht 414,658):

30 Chlor: gef. 4,2 % (ber. 4,275 %).

Patentansprüche

1. Semi-Hydrochlorid von 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo-
[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure.
2. Semi-Hydrochlorid von 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo-
[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (CCDC-
Semihydrochlorid), dadurch gekennzeichnet, daß es ein Röntgen-Pulver-
diffraktogramm mit folgenden Reflexlagen (2 Theta) hoher und mittlerer Inten-
sität aufweist.

- 18 -

<u>2 θ (2 Theta)</u>
5,86
6,90
7,26
8,98
9,35
10,13
10,68
10,97
12,41
13,67
14,57
14,89
15,73
16,07
16,47
16,87
17,78
18,91
19,81
20,04
20,62
20,75
20,93
21,46
21,74
22,92
25,36
25,71
<u>26,98</u>

27,58

28,24

30,61

3. Semi-Hydrochlorid von 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (CCDC-Semihydrochlorid), dadurch gekennzeichnet, daß es ein Röntgen-Pulverdiffraktogramm mit folgenden Reflexlagen (2 Theta) hoher und mittlerer Intensität aufweist

2 θ (2 Theta)

5,86

6,90

7,26

8,98

9,35

10,13

10,68

10,97

12,41

13,67

14,57

14,89

15,73

16,07

16,47

16,87

17,78

18,91

19,81

- 20 -

20,04

20,62

20,75

20,93

21,46

21,74

22,92

25,36

25,71

26,98

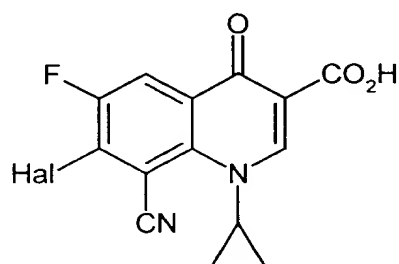
27,58

28,24

30,61

und einen durch DTA ermittelten Schmelzpunkt von 278°C bis 280°C hat.

4. CCDC-Semihydrochlorid gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch erhältlich, daß
 7-Halogen-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincar-
 bonsäure der Formel (II)



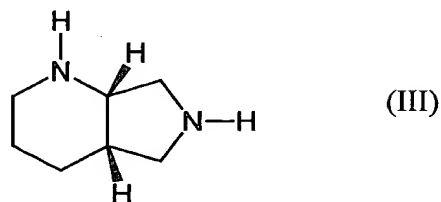
(II),

10

in welcher

Hal für Fluor oder Chlor steht,

und (1S,6S-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan der Formel (III)



5 gegebenenfalls in Gegenwart einer Base in einem der folgenden Verdünnungsmittel oder Verdünnungsmittelgemische umgesetzt werden:

a) aliphatische Alkohole mit mindestens vier Kohlenstoffatomen,

10 b) Gemisch z.B. von aliphatischen Alkoholen mit mindestens drei Kohlenstoffatomen mit dem Verdünnungsmittel N-Methyl-pyrrolidon,

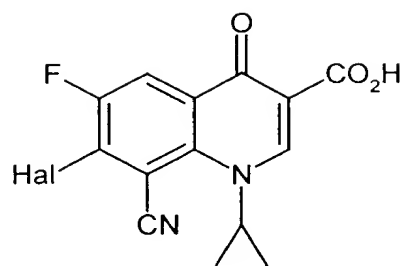
c) Gemisch aus Propanol und N,N-Dimethylformamid,

15 oder

d) Gemisch von Ethanol mit N-Methyl-pyrrolidon mit einem Basenzusatz an Tripropylamin, Tributylamin, N-Ethylmorpholin, N-Propylmorpholin und/oder N-Butylmorpholin.

20

5. Verfahren zur Herstellung von CCDC-Semihydrochlorid gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß 7-Halogen-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure der Formel (II)



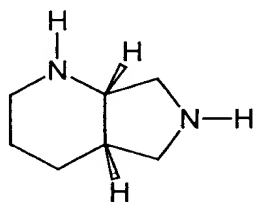
(II),

in welcher

5

Hal für Fluor oder für Chlor steht,

und (1S,6S-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan der Formel (III)



(III)

10

in Gegenwart einer Base in einem der folgenden Verdünnungsmittel oder Verdünnungsmittelgemisch umgesetzt werden:

15

- a) aliphatische Alkohole mit mindestens vier Kohlenstoffatomen,
- b) Gemisch z.B. von aliphatischen Alkoholen mit mindestens drei Kohlenstoffatomen mit dem Verdünnungsmittel N-Methyl-pyrrolidon,
- c) Gemisch aus Propanol und N,N-Dimethylformamid,

20

oder

d) Gemisch von Ethanol mit N-Methyl-pyrrolidon mit einem Basenzusatz an Tripropylamin, Tributylamin, N-Ethylmorpholin, N-Propylmorpholin und/oder N-Butylmorpholin.

5 6. Verfahren zur Herstellung von CCDC-Semihydrochlorid gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Verdünnungsmittel ein aliphatischer Alkohol mit mindestens 4 Kohlenstoffatomen oder als Bestandteil eines Verdünnungsmittelgemisches ein aliphatischer Alkohol mit mindestens 2 Kohlenstoffatomen eingesetzt wird.

10

7. Verfahren zur Herstellung von CCDC-Semihydrochlorid gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei Verwendung eines aliphatischen Alkohols mit mindestens 3 Kohlenstoffatomen als Bestandteil eines Verdünnungsmittelgemisches gleichzeitig als weiteres Verdünnungsmittel N-Methylpyrrolidon im Verhältnis 1 zu 1 bis 3 zu 1 eingesetzt wird.

15

8. Verfahren zur Herstellung von CCDC-Semihydrochlorid gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß bei Verwendung von Propanol als Bestandteil eines Verdünnungsmittelgemisches gleichzeitig als weiteres Verdünnungsmittel N,N-Dimethylformamid im Verhältnis 1 zu 1 bis 3 zu 1 eingesetzt wird.

20

9. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es neben üblichen Hilfs- und Trägerstoffen CCDC-Semihydrochlorid gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 enthält.

25

10. Verwendung von CCDC-Semihydrochlorid gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln.

30

11. Verwendung von CCDC-Semihydrochlorid gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 in antibakteriellen Mitteln.

Semi-Hydrochlorid von 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]-nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Semi-Hydrochlorid von 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Verfahren zu seiner Herstellung sowie dieses enthaltende antibakterielle Mittel. Das Semihydrochlorid von 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure kann durch folgende Formel beschrieben werden:

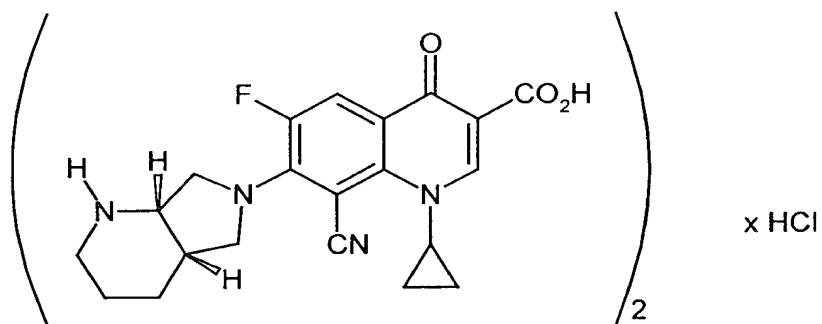
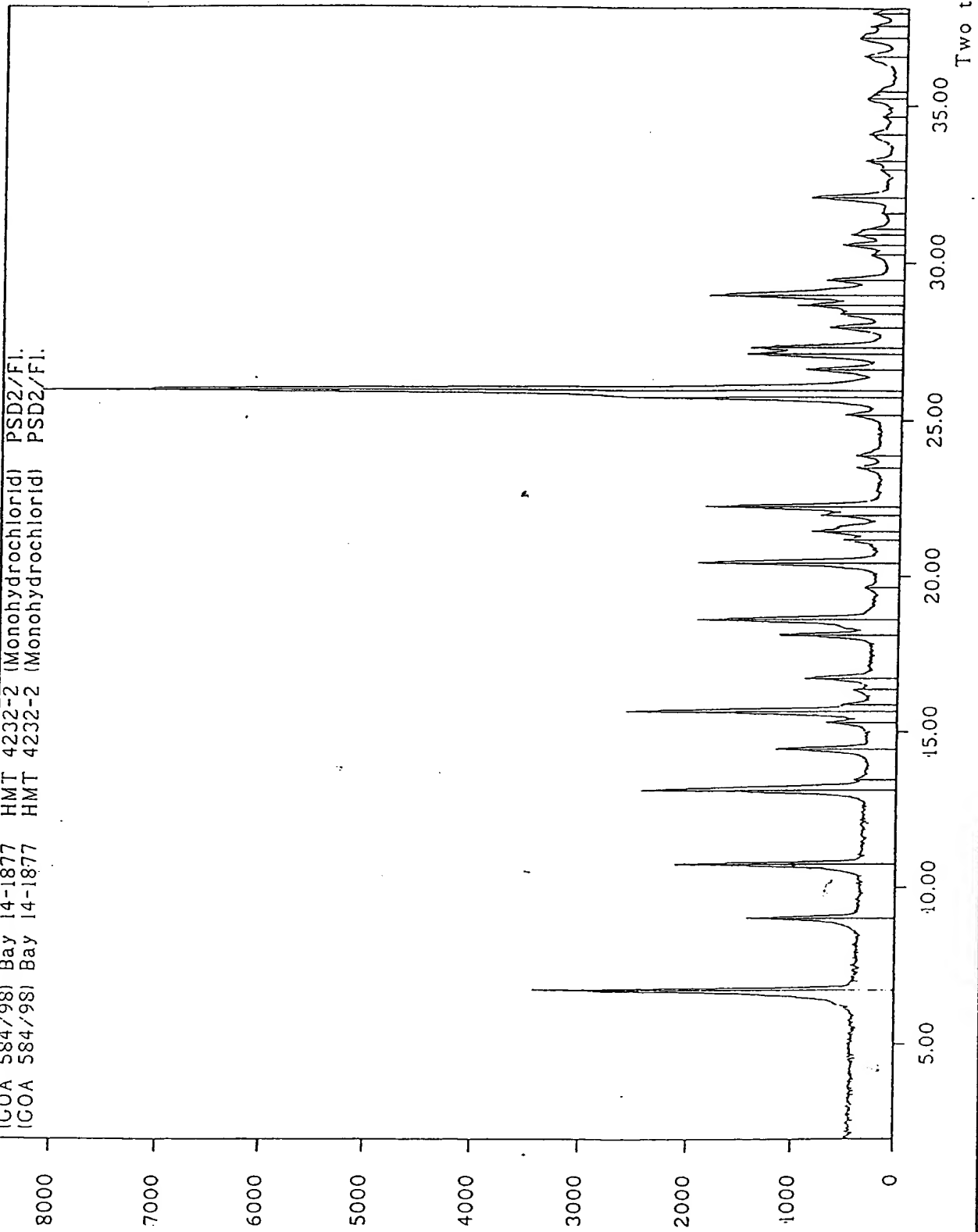


Abb. 1

Total Counts

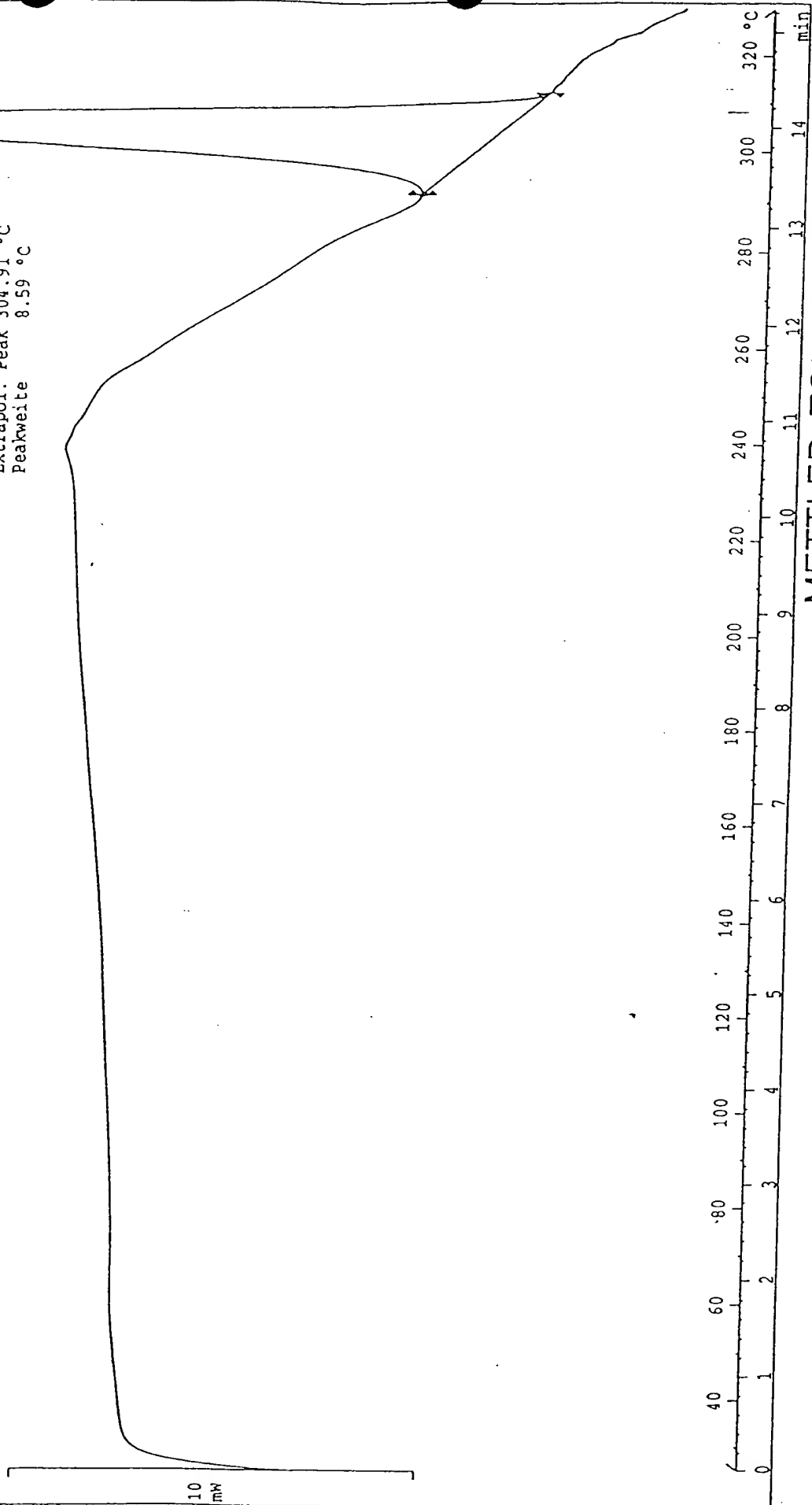
STOE POWDER DIFFRACTION SYSTEM

(GOA 584/98) Bay 14-1877 HMT 4232-2 (Monohydrochlorid) PSD2/F1.
(GOA 584/98) Bay 14-1877 HMT 4232-2 (Monohydrochlorid) PSD2/F1.



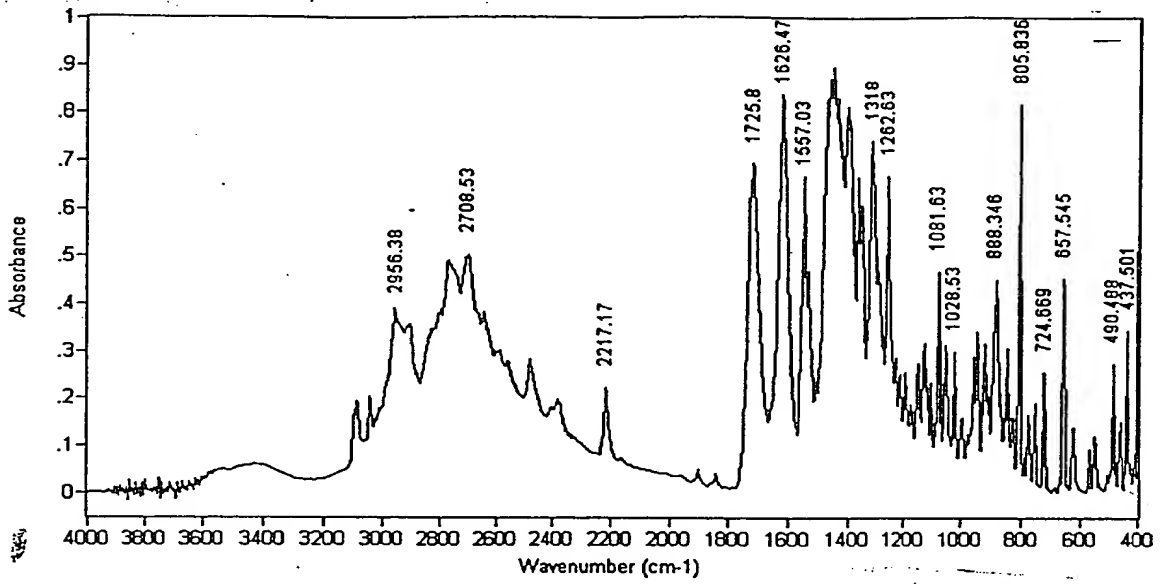
Pt.: HMT 4590-4,
Pt.: HMT 4590-4, 4.5700 mg
Methodenname: 25-330°C mit 20°/min

Integral 455.77 mJ
Peakhöhe 16.98 mW
Peak 304.05 °C
Extrapol. Peak 304.91 °C
Peakweite 8.59 °C



METTLER TOLEDO STAR System

Abb. 3



CCDC-Hydrochlorid

Abb. 4

Total Counts

STOE POWDER DIFFRACTION SYSTEM

(GOA 500/98) Bay 14-1877 HMT 4273-28 PSD2/FI.
(GOA 500/98) Bay 14-1877 HMT 4273-28 PSD2/FI.

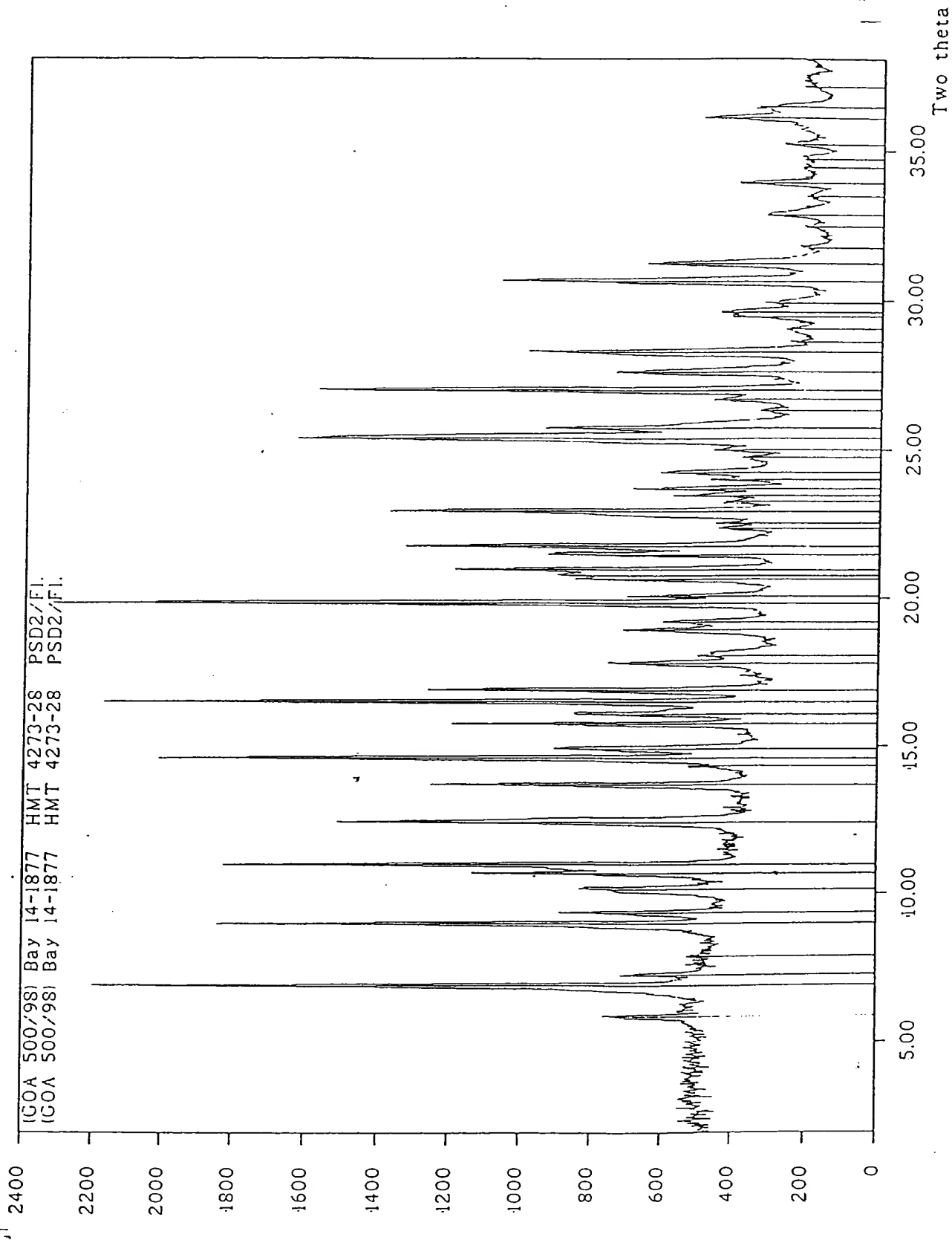


Abb. 5

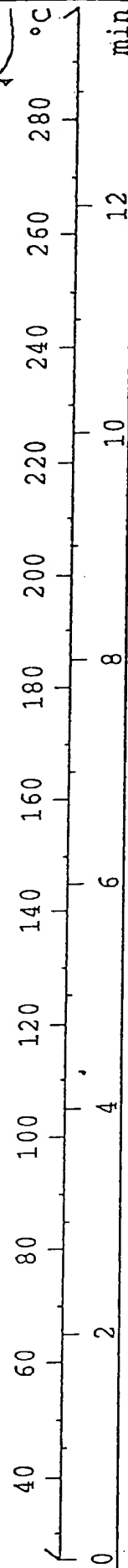
endo

HMT 4273-51,
HMT 4273-51, 3.4500 mg

Methode: 25-300°C mit 20°/min
25.0-300.0°C 20.0°C/min

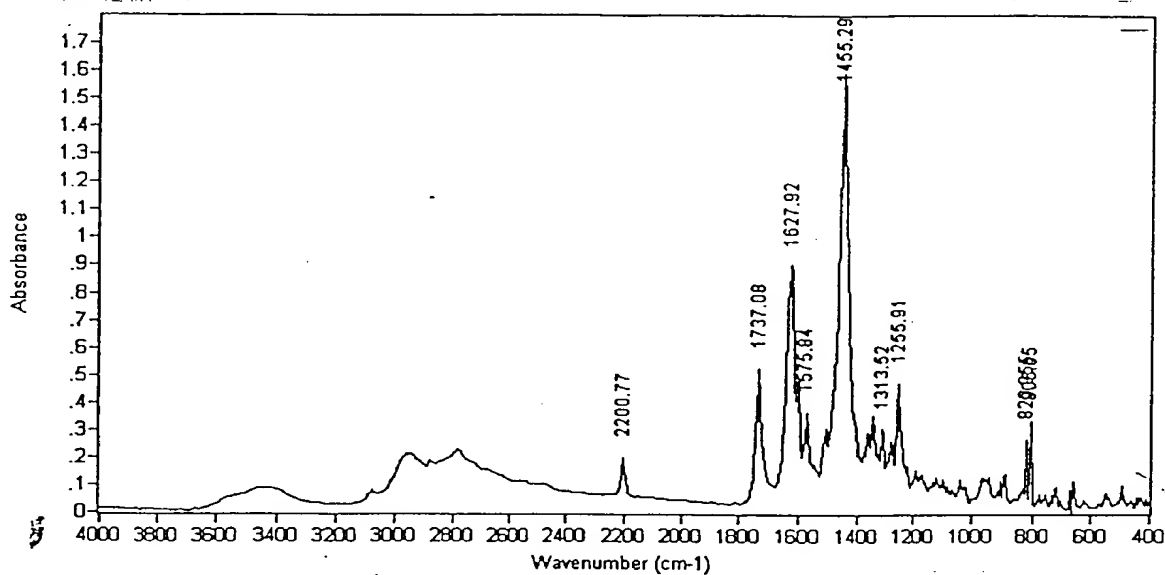
Integral	295.20 mJ
Peakhöhe	20.50 mW
Peak	279.51 °C
Extrapol. Peak	279.49 °C
Peakweite	4.18 °C
Linke Grenze	270.96 °C
Rechte Grenze	287.30 °C

10
mW



METTLER TOLEDO STAR® System

Abb. 6



CCDC-Semihydrochlorid

THIS PAGE BLANK (USPTO)